

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی قزوین

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکتری تخصصی پزشکی در

جراحی زنان

موضوع :

**ارزش پیشگویی اندازه گیری همزمان سطح فریتین سرم و نمونه سرویکووواژینال
در هفته های ۲۲ تا ۲۴ بارداری در وقوع زایمان زودرس خود به خودی**

استاد راهنما :

دکتر فاطمه لالوها

استاد مشاور:

دکتر فاطمه باریگانی

نگارش :

دکتر فهیمه حاجی شفیعه

شماره پایان نامه:.....

سال تحصیلی : ۹۵ - ۱۳۹۴



Qazvin University of medical science
School of Medicine

Thesis for M.D. degree of Gynecology Surgery

Title:

**The value of simultaneous evaluation of serum and
cervicovaginal ferritin level at 22 to 24 weeks of gestation
in prediction of preterm spontaneous delivery**

Supervisor:

Dr. Fatemeh Lalouha

Advisor:

Dr. Fatemeh Barikani

By:

Dr. Fahimeh Haji Shafieha

Thesis no:

Year: 2016

سپاسگزاری می نمایم از:

▪ استاد راهنمای ارجمندم

سرکار خانم دکتر فاطمه لالو

که همواره از راهنمایی های ارزنده شان بهره بسیار برده ام

و در انجام این پژوهش نهایت همکاری را داشتند.

▪ استاد مشاور کرامتدرم

سرکار خانم دکتر فاطمه باریکانی

که در طول انجام این تحقیق مرایاری نمودند

▪ بنات داوران و همه اساتید گرامی

که آموخته های خویش را مهربان زحمات ایشان می دانم

تقدیم به همسر

به پاس قدردانی از قلبی آکنده از عشق و معرفت که محیطی سرشار از سلامت و امنیت و آرامش و آسایش

برای من فراهم آورده است.

چکیده

مقدمه و هدف: تولد زود هنگام، ۸ تا ۱۰ درصد تولدها را شامل می‌شود. پیش بینی خطر تولد زود رس بر اساس مارکرهای بیوشیمیایی یکی از اهداف مهم تحقیقات در این زمینه است. هدف تحقیق حاضر تعیین ارزش پیشگویی اندازه گیری همزمان سطح فریتین سرم و نمونه سرویکوواژینال در هفته های ۲۲ تا ۲۴ بارداری در وقوع زایمان زودرس خود به خودی بود.

روش کار: در این تحقیق ۳۰۰ زن باردار در هفته های ۲۲ تا ۲۴ بارداری از نظر فریتین سرم و نمونه سرویکوواژینال مورد ارزیابی قرار گرفتند. اندازه گیری فریتین سرم و نمونه سرویکوواژینال به روش radio immunoassay انجام گرفت. پس از پیگیری زایمان، ۲۷ نمونه پره ترم ثبت گردید. ۲۷ نمونه همسان شده با تولد ترم به عنوان شاهد انتخاب گردید. از تست تی برای مقایسه میانگین بین دو گروه استفاده گردید. محاسبه حساسیت و ویژگی به وسیله رسم منحنی ROC با سطح معنی داری $p < 0.05$ با استفاده از نرم افزار آماری SPSS21 انجام گرفت.

یافته ها: میانگین سطح فریتین سرم در گروه پره ترم و ترم به ترتیب $73/6 \pm 8/7$ ng/dl و $35/7 \pm 11/3$ ng/dl بدست آمد. میانگین سطح فریتین سرویکوواژینال در گروه پره ترم و ترم به ترتیب $119/5 \pm 25/7$ ng/dl و $43/6 \pm 24/4$ ng/dl بدست آمد. اختلاف میانگین فریتین سرم و فریتین سرویکوواژینال در دو گروه ترم و پره ترم معنی دار بود ($P < 0.05$). میزان فریتین سرم و فریتین سرویکوواژینال در گروه پره ترم بیش از گروه ترم بود. سطح زیر منحنی ROC برای آزمایش فریتین سرم و سرویکوواژینال منحنی برابر یک و مناسب برای تشخیص زایمان زودرس خودبه خودی بود. حساسیت و ویژگی برای تست سرمی فریتین در سطح $58/52$ ng/dl و برای تست فریتین سرویکوواژینال در سطح $78/86$ ng/dl صد در صد بود.

نتیجه گیری: نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که سطح فریتین سرمی و سرویکوواژینال در مادران با زایمان زودرس خودبه خودی به طور قابل توجهی بالاتر از سطح فریتین سرمی و سرویکوواژینال در مادران با زایمان طبیعی بود. با در نظر گرفتن Cut point سرمی فریتین در سطح $58/52$ ng/dl فریتین سرویکوواژینال در سطح $78/86$ ng/dl می‌توان با استفاده از این بیومارکر، زایمان زودرس خودبه خودی را در مادران باردار پیش بینی نمود.

واژه های کلیدی: فریتین سرمی، فریتین سرویکوواژینال، ارزش پیشگویی، زایمان زود رس.

Abstract

Introduction: Preterm delivery is 8 to 10 percent of all deliveries. Predict the risk of preterm delivery based on biochemical markers is one of the most important goals of research in this area. The aim of this study was to determine the value of simultaneous evaluation of serum and cervicovaginal ferritin levels at 22 to 24 weeks of gestation in prediction of preterm spontaneous delivery.

Methods: In this study, 300 pregnant women at 22 to 24 weeks of pregnancy were evaluated in cervicovaginal and serum ferritin. Cervicovaginal and serum ferritin of samples were measured by immunoassay radio method. After follow-up delivery, 27 cases were recorded preterm. Twenty seven matched samples with term delivery were selected as control. T test was used to compare means of two groups. Sensitivity and specificity were calculated by ROC curve with significant level of $p < 0.05$ by using statistical software SPSS21.

Results: Means of serum ferritin levels in preterm and term delivery were 73.6 ± 8.7 ng/dl and 35.7 ± 11.3 , respectively. Means of cervicovaginal ferritin levels in preterm and term delivery were 119.5 ± 25.7 ng/dl and 43.6 ± 24.4 , respectively. Differences means of serum and cervicovaginal ferritin levels were significant between preterm and term delivery groups ($P < 0.05$). The area under the ROC curve for serum and Cervicovaginal levels was 1 and suitable for detection spontaneous preterm delivery. Sensitivity and specificity was 100% for serum ferritin in level 58.25ng/dl and for cervicovaginal ferritin in level 78.86ng/dl.

Conclusion: The results of this study showed that serum and Cervicovaginal ferritin levels in spontaneous preterm delivery was significantly higher in women with term delivery. With attention to the cut point for serum ferritin level 58.25ng/dl and for Cervicovaginal ferritin level 78.86ng/dl, it can be use this biomarkers to predict of spontaneous preterm delivery. .

Key words: ferritin, serum, Cervicovaginal, Predictive Value, preterm labor.

فهرست مطالب

فصل اول کلیات.....	۱
۱-۱) مقدمه و بیان مسئله	۲
۲-۱) بیومارکرهای مورد استفاده در پیش بینی زایمان زودرس	۴
۱-۲-۱) C-Reactive Protein	۵
۲-۲-۱) Fetal Fibronectin	۵
۳-۲-۱) اینترلوکین ها	۵
۴-۲-۱) Matrix Metalloproteinases	۶
۵-۲-۱) Pregnancy-Associated Plasma Protein A	۷
۶-۲-۱) Relaxin	۷
۷-۲-۱) Ferritin and Prolactin	۷
۸-۲-۱) سایر بیومارکرها	۸
۳-۱) اهداف و فرضیات تحقیق	۸
۱-۳-۱) هدف اصلی	۸
۲-۳-۱) اهداف فرعی (اختصاصی)	۸
۳-۳-۱) هدف کاربردی	۹
۴-۳-۱) فرضیات	۹

۹.....	۱-۳-۵) سؤالات پژوهش
۱۰.....	فصل دوم بررسی متون
۱۶.....	فصل سوم روش کار
۱۷.....	۳-۱) تکنیک و روش اجرای تحقیق
۱۷.....	۳-۲) نوع مطالعه
۱۷.....	۳-۳) جامعه مورد بررسی
۱۷.....	۳-۴) تعداد نمونه، روش نمونه گیری
۱۸.....	۳-۵) روش اجرای تحقیق
۱۹.....	۳-۶) روش تجزیه و تحلیل داده ها، آزمون های آماری
۲۰.....	۳-۷) متغیرهای مورد بررسی
۲۱.....	۳-۴) ملاحظات اخلاقی
۲۱.....	۳-۵) محدودیت های آزمایش
۲۲.....	فصل چهارم نتایج
۲۳.....	۴-۱) یافته های توصیفی
۲۹.....	۴-۲) یافته های تحلیلی
۳۳.....	فصل پنجم بحث و نتیجه گیری
۳۳.....	۵-۱) بحث
۳۷.....	۵-۲) نتیجه گیری کلی

۳۸..... (۳-۵) پیشنهاد ها

۴۰..... منابع

فهرست جدول ها

- جدول ۴-۱: توزیع فراوانی تعداد حاملگی در تولد ترم و پره ترم ۲۳
- جدول ۴-۲: توزیع فراوانی تعداد زایمان در تولد ترم و پره ترم ۲۴
- جدول ۴-۳: توزیع فراوانی تعداد پارگی پرده در تولد ترم و پره ترم ۲۵
- جدول ۴-۴: توزیع فراوانی سابقه تولد زودرس در تولد ترم و پره ترم ۲۵
- جدول ۴-۵: توزیع فراوانی سابقه سقط جنین در تولد ترم و پره ترم ۲۶
- جدول ۴-۶: توزیع فراوانی نوع زایمان در تولد ترم و پره ترم ۲۷
- جدول ۴-۷: انحراف معیار \pm میانگین متغیرهای کمی مورد بررسی در تولد ترم و پره ترم ۲۸
- جدول ۴-۸: مقایسه میانگین متغیرهای مورد بررسی در دو گروه ترم و پره ترم ۲۹
- جدول ۴-۹: همبستگی بین متغیرهای مورد بررسی در گروه پره ترم ۳۱
- جدول ۴-۱۰: همبستگی بین متغیرهای مورد بررسی در گروه ترم ۳۱

فهرست نمودارها

نمودار ۴-۱: ROC برای آزمایش فریتین سرم ۳۰

نمودار ۴-۲: ROC برای آزمایش فریتین سرویکوواژینال ۳۰

فصل اول

کلیات

۱-۱) مقدمه و بیان مسئله

زایمان زودرس یا پرترم به تولد نوزاد قبل از ۳۷ هفته ی حاملگی گفته می شود (۱). در آمریکا ۱۲/۸ درصد از تولدها به صورت زایمان زودرس است که ۳/۶۶ درصد از آنها زیر ۳۴ هفته اند و در حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد این زایمان ها به صورت خود به خودی اتفاق می افتد (۲).

در بسیاری از کشورها نسبت نوزادانی که پیش از موعد متولد می شوند در ۲۰ سال گذشته افزایش یافته است. این افزایش شیوع، به تغییر در شیوع چند قلوبی، افزایش مراقبت های مامایی، پیشرفت در کشف زایمان های زودرس و افزایش استفاده از سونوگرافی برای تخمین سن حاملگی نسبت داده می شود (۲).

زایمان زودرس، علت اصلی بستری مادران قبل از هفته ۳۷ بارداری است (۳). از سوی دیگر، زایمان زودرس عامل ۷۵ تا ۸۰ درصد مرگ و میر نوزادان و بروز عوارض نوزادی مثل بیماری ریوی، خونریزی داخل بطنی درجه ۳ و ۴ و لوکومالاسی اطراف بطن های مغزی می باشد (۴). هرچه سن بارداری در هنگام تولد پایین تر باشد، شیوع و شدت این عوارض بیشتر بوده و از پیش آگهی بدتری برخوردار است. سندرم زجر تنفسی بین ۳۳ و ۳۴ هفتگی کاهش محسوس پیدا می کند اما هنوز در حدود ۶ درصد از نوزادان بین ۳۵ تا ۳۸ هفته را در بر می گیرد (۴). تمام عوارض یاد شده علاوه بر صدمات روحی خانواده با هزینه های بالای بهداشتی درمانی همراه است. در رابطه با سبب شناسی زایمان زودرس در مطالعات مختلف، پارگی زودرس کیسه آب در ۳۰ درصد موارد، عوارض مادری و جنینی که منجر به ختم بارداری در سنین زیر ۳۷ هفته می گردد در ۲۰ تا ۲۵ درصد موارد و زایمان زودرس خود به خودی در ۴۰ تا ۴۵ درصد موارد ذکر گردیده است (۱-۳).

اگرچه آسیب شناسی فیزیولوژی زایمان زودرس خود به خودی به طور قطع مشخص نگردیده، شواهدی مبنی بر رابطه بین عفونت دستگاه تناسلی فوقانی و زایمان پرترم مطرح گردیده است. زایمان زودرس ناشی از عفونت، به فعال شدن فسفولیپاز A و تولید پروستاگلاندین ها و سایر عوامل التهابی مربوط می شود (۵).

براساس این نظریه محققان به دنبال راههایی برای تشخیص زودرس این بیماران و درمان آنها بوده اند تا از وقوع زایمان زودرس و عوارض آن جلوگیری کنند. مطالعات انجام شده به نفع آن است که افزایش عوامل التهابی در سرم این مادران (Ferritin, IL-6, G-CSF) و همچنین بروز این عوامل در ترشحات سرویکس و واژن (Fibronectin, lactoferrin, Fetal IL-6) می تواند به عنوان پیشگویی کننده های قوت زایمان زودرس باشد (۶).

فریتین شکل اولیه ذخیره آهن در بدن است که در بافت های مختلفی از جمله کبد، طحال، استخوان، و جفت ساخته می شود، علاوه بر این اخیراً نقش احتمالی آن در طی التهاب نیز مشخص شده است. پیشنهاد شده که فریتین خارج سلولی از طریق تحریک متابولیسم، اکسیداز نقش مهمی در دفاع میزبان بر علیه باکتری ها ایفا می کند (۷).

پایین بودن سطح فریتین سرم با حساسیت بالایی نشان دهنده فقر آهن است اما بالا بودن آن علاوه بر Overload آهن می تواند مربوط به واکنش نهایی فاز حاد در وضعیت های التهابی باشد. مطالعات مختلف افزایش سطح فریتین سرم را در عوارض بارداری مثل زایمان زودرس، وزن پایین نوزاد و فشار خون بارداری نشان داده است. در چندین مطالعه که بر روی زنان با زایمان زودرس انجام شده نشان داده شد که سطح فریتین در این بیماران نسبت به گروه کنترل به صورت معناداری بالا بود (۸، ۹). تنها توضیحی که می توان در مورد این بالا بودن سطح فریتین ارائه داد وجود Overload آهن یا یک عفونت است، از آنجایی که بیماران Overload آهن از این مطالعات خارج شده بودند این افزایش به علت یک فاز حاد واکنشی به عفونتی تحت بالینی می تواند باشد.

با توجه به اهمیت زایمان زودرس و نقش عفونت های دستگاه تناسلی در آن و این نظریه که فریتین شاید بتواند به عنوان یک نشانگر قوی در تشخیص بیماران در معرض زایمان زودرس کمک کند ضروری است که در مورد این ادعا مطالعات بیشتر و تکمیلی تری انجام شود تا بلکه به دنبال آن بتوان آزمونی با حساسیت و ویژگی کافی جهت تشخیص افراد در معرض خطر تبیین عود و تمهیدات مناسب برای حمایت از نوزادان پرتوم به عمل آورد. با توجه به کمبود مطالعه در این زمینه، تحقیق حاضر به منظور

بررسی مطالعات انجام شده چنین به نظر می رسد که مطالعات کافی در زمینه اندازه گیری همزمان سطح فریتین در سرم و سرویکس در جهت تعیین ارزش پیشگویی این دو معیار در زایمان زودرس خود به خودی انجام گرفت.

۲-۱) بیومارکرهای مورد استفاده در پیش بینی زایمان زودرس

بر اساس گزارش سال ۲۰۱۵ سازمان بهداشت جهانی (WHO)، سالانه به طور متوسط ۱۵ میلیون کودک در اثر زایمان زودرس به دنیا می آیند و تقریباً ۱ میلیون کودک هر ساله به علت عوارض زایمان زودرس از دنیا می روند (۱۰). تولد زودرس، یک مشکل مهم زنان و زایمان، علت عمده مرگ و میر نوزادان در سراسر جهان است. نزدیک به ۷۰ درصد از مرگ و میر نوزادان به علت زایمان زودرس (PTD) می باشد (۱۱). بارداری زود هنگام (Preterm pregnancy) حدود ۱۰ درصد از کل بارداری ها را شامل می شود (۱۲). علل لیبور زودرس (PTL) شامل حاملگی چندگانه (multiple pregnancies)، عفونت و بیماری های مزمن مانند دیابت و فشار خون بالا می باشد. گزارش WHO همچنین نشان می دهد که PTL ممکن است به دلیل وقوع یک یا چند فرآیند پاتوفیزیولوژیک مانند amnio-chorionic-decidual یا التهاب سیستمیک، فعالیت hypothalamic-pituitary-adrenal axis مادری یا جنین، خونریزی دسی دوآل و یا اتساع پاتولوژیک رحم باشد. اما درک روشنی از مکانیسم مولکولی آن هنوز در دست نیست (۱۳).

در حال حاضر اندازه گیری طول دهانه رحم تنها معیار مورد استفاده برای پیش بینی PTD است که در آن طول دهانه رحم کوتاه (کمتر از ۳۰ میلی متر) نشان دهنده تولد زودرس است. اما حساسیت (sensitivity) و ویژگی (specificity) این روش پایین می باشد (۱۳). بسیاری از داده های مادری و بیوشیمیایی و همچنین دیگر عوامل دموگرافیک و رفتاری برای پیش بینی PTD استفاده شده است اما موفقیت در این زمینه چندان قابل توجه نبوده است (۱۴).

۱-۲-۱) C-Reactive Protein

C - reactive protein (CRP) یک مارکر التهابی مهم است، که به طور گسترده مطالعه شده است. در مرور مطالعات در این زمینه، نتایج که نتایج متناقض بدست آمده است. در یک مطالعه انجام شده در کره در دو گروه با تولد عادی و PTL (هرکدام با ۳۶ نمونه) نشان داد که سطح CRP در هر دو گروه مشابه بوده و اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید (۱۲). در مطالعه دیگری که در ترکیه بر روی ۹۴ زن باردار انجام گرفت نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین CRP مایع آمنیوتیک و تولد زودرس خود به خود وجود ندارد. این مطالعه همچنین نشان داد که بین سطح سرمی CRP و PTD نیز رابطه معنی‌داری وجود ندارد (۱۵). مطالعه انجام شده توسط Törnblom و همکاران نشان داد که تعداد گلبولهای سفید (WBC) و CRP در گروه پره‌ترم به طور قابل توجهی بالاتر از گروه ترم بود (۱۶).

در بعضی از مطالعات همچنین همبستگی مثبت بین CRP سرم مادر و PTD گزارش گردیده است. همه این گزارش نشان داد که CRP مارکر غیر اختصاصی برای پیش بینی اولیه PTD است. سطح CRP در طول عفونت و سایر اختلالات بیماری‌زا متفاوت است. سطح CRP بالا در اوایل بارداری با PTD همراه است و برعکس. سطح CRP بالا نیز حاکی از حوادث قلبی عروقی است (۱۷، ۱۸، ۱۹).

۱-۲-۲) Fetal Fibronectin

فیبرونکتین جنینی (FFN)، یک گلیکوپروتئین تولید شده توسط غشای جنینی است که به عنوان بیومارکرهای در تشخیص PTL بکار می‌رود. وجود FFN در CVF نشانه PTD است (۱۲). تصور بر این است که آزاد شدن FFN در اثر آسیب‌های مکانیکی و یا آسیب‌های التهابی به ممبران یا پلاسنتا قبل از تولد است (۲۰). به طور کلی FFN در طول هفته ۲۴-۳۷ دوره بارداری وجود ندارد. وجود FFN در CVF به عنوان یک علامت تولد زودرس خود به خودی ظرف مدت ۷ روز است (۲۱، ۲۲).

۱-۲-۳) اینترلوکین‌ها

سیتوکین‌ها یک پروتئین پلی‌پپتیدی که باعث تنظیم عملکرد داخلی سلول می‌گردد. آنها دارای فعالیت‌های گوناگونی از جمله اثرات فاکتور رشد، کموتاکسی و آنژیوزنز می‌باشند. فعالیت سیتوکین‌ها توسط

گیرنده‌های اختصاصی غشای دریافت می‌شود که به نوبه خود باعث فعال شدن فرایندهای درون سلولی می‌گردد. این عمل باعث تنظیم پاسخ ایمنی بدن در برابر عفونت و در نتیجه، کمک به حفظ بارداری می‌شود. با این حال، پاسخ التهابی به عفونت می‌تواند یک اثر مضر بر دوران بارداری و جنین داشته باشد. اینترلوکین‌ها (ILs) از جمله سایتوکین‌های التهابی است که به طور گسترده برای پیش بینی PTL در دهه اخیر مورد مطالعه قرار گرفته اند. انواع مختلف IL مانند IL-1، IL-2، IL-4، IL-5، IL-6، IL-8، IL-10، IL-17 و IL-18 که توسط بسیاری از محققان مورد مطالعه قرار گرفته و نشان داده شده است که با PTD ارتباط دارند (۲۳).

Matrix Metalloproteinases (۴-۲-۱)

ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP) شامل گروه بزرگی اندوپپتیداز حاوی روی وابسته به کلسیم (calcium-dependent zinc containing endopeptidases)، که مسئول بازسازی بافت و تخریب ماتریکس خارج سلولی می‌باشد. MMP ها توسط هورمون ها، فاکتورهای رشد و سایتوکین‌ها تنظیم می‌شوند و در فعالیت‌های تخمدان نقش دارند (۲۴). MMP-8 یک کلاژناز نوتروفیل است که در اثر التهاب ناشی از سلولهای پلیمورفونوکلئر تولید می‌گردد. واسطه های التهابی مختلف توسط Kim و همکاران مورد بررسی قرار گرفته است که نشان می‌دهد که MMP-8، همراه با IL-6، می‌تواند به عنوان یک مارکر بالقوه برای پیش بینی PTD بکار رود (۱۲). پژوهشی در دانمارک بر روی سطوح MMP-2، MMP-8 و MMP-9 در پلاگ مخاط سرویکال (CMP) در ۱۵ زن PTL و ۱۵ زن با TL انجام گرفت، نشان داد که غلظت MMP-8 در گروه PTL بیشتر بود. غلظت MMP-9 در CMP افراد PTL سه تا پنج برابر بیش از TL بود ولی تفاوت معنی داری در غلظت MMP-2 در هر دو گروه مشاهده نشد. این مطالعه نشان داد که نه تنها ارتباط قوی بین این بیومارکرها و PTL وجود دارد بلکه آنها رابطه قوی سن حاملگی نیز داشت (۲۵).

Pregnancy-Associated Plasma Protein A (۵-۲-۱)

Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) یک متالوپروتئاز است، که به طور معمول در سرم مادر به عنوان عاملی در غربالگری سه ماهه اول مورد اندازه گیری قرار می گیرد. عقیده بر این است که PAPP-A توسط سیتوکین های التهابی مانند TNF-a و IL-1B تنظیم می شود (۲۶). بنابراین، PAPP-A به عنوان یک واکنش دهنده حاد در فرآیندهای التهابی ارتباط است که این فرایند التهابی ممکن است با PTL در ارتباط باشد (۲۷). در مطالعه ای، ۴۷۷ زن باردار در هفته بیستم بارداری از نظر سطوح PAPP-A مورد بررسی قرار گرفته و نشان داد که سطح PAPP-A در زنان مبتلا به PTD در مقایسه با گروه TD پایین تر بود (۲۸). مطالعات دیگر (۲۹، ۳۰، ۳۱) نیز نشان داده است که PAPP-A با PTL متبیط بوده و اندازه گیری آن می توانید به تشخیص PTD کمک کند.

Relaxin (۶-۲-۱)

ریلاکسین یک هورمون پلی پپتیدی است که در زن ها توسط corpus luteum بارداری و decidua تولید می شود (۳۲). مطالعه ای نشان داده است که میزان ریلاکسین سرمی در تولد زودرس خود به خودی افزایش می یافت (۳۳). در مطالعه دیگر مشاهده گردید که ارتباط بین سطح سرمی ریلاکسین در هفته ۱۸ بارداری و PTD معنی دار بوده و سطح ریلاکسین سرم در زنان با تولد زودرس بالاتر بود (۳۴). با این حال، به نظر می رسد که استفاده ریلاکسین سرمی به عنوان یک مارکر بالقوه برای تشخیص PTD نیازمند بررسی بیشتر است.

Ferritin and Prolactin (۷-۲-۱)

فریتین از جمله بیومارکرهای مورد استفاده در پیش بینی زایمان زودرس است. شرط مبسوط و بررسی مطالعات انجام گرفته در این زمینه در فصل دوم (بررسی متون) آمده است.

۱-۲-۸) سایر بیومارکرها

سایر بیومارکرهاى مورد استفاده در پیش بینى زایمان زودرس به قرار زیر است که مطالعه در مورد استفاده از این بیومارکرها در پیش بینى زایمان زودرس هنوز در دست بررسی است و نیاز به داده‌های بیشتری دارد (۳۵).

- Lactate Dehydrogenase
- Thyroid-Stimulating Hormone
- Adrenocorticotrophic Hormone
- Alpha-Fetoprotein and Human Chorionic Gonadotropin
- Vascular Endothelial Growth Factor
- Ceruloplasmin and Alkaline Phosphatase
- Glucose
- Placental Protein 13
- Corticotropin-Releasing Hormone
- Tumor necrosis factor- β

۱-۳-۳) اهداف و فرضیات تحقیق

۱-۳-۱) هدف اصلی

تعیین ارزش پیشگویی اندازه گیری همزمان سطح فریتین سرم و نمونه سرویکوواژینال در هفته های ۲۲ تا ۲۴ بارداری در وقوع زایمان زودرس خود به خودی

۱-۳-۲) اهداف فرعی (اختصاصی)

- ۱) تعیین سطح فریتین سرم در هفته های ۲۲ تا ۲۴ بارداری
- ۲) تعیین سطح فریتین نمونه سرویکوواژینال در هفته های ۲۲ تا ۲۴ بارداری
- ۳) تعیین فراوانی زایمان زودرس خود به خود

- ۴) تعیین حساسیت و ویژگی تست سطح فریتین سرم برای زایمان زودرس خود به خودی
- ۵) تعیین حساسیت و ویژگی تست سطح فریتین سرویکوواژینال برای زایمان زودرس خود به خودی

- ۶) تعیین cut off پیش بینی مناسب برای زایمان زودرس خود به خودی
- ۷) تعیین درجه توافق بین سطح فریتین سرم و نمونه سرویکوواژینال در گروه های مطالعه
- ۸) مقایسه میانگین سطح فریتین سرم و نمونه سرویکوواژینال در گروه های مطالعه

۳-۳-۱) هدف کاربردی

ارایه روشی برای تشخیص زایمان زودرس خود به خودی

۴-۳-۱) فرضیات

- ۱) سطح فریتین سرم در هفته های ۲۲ تا ۲۴ بارداری افزایش می یابد.
- ۲) سطح فریتین نمونه سرویکوواژینال در هفته های ۲۲ تا ۲۴ بارداری افزایش می یابد.

۵-۳-۱) سوالات پژوهش

- ۱) فراوانی زایمان زودرس خودبه خودی چقدر است؟
- ۲) cut off مناسب برای پیشگویی زایمان زودرس خود به خودی به طورهمزمان چقدر است؟
- ۳) حساسیت و ویژگی تست سطح فریتین سرم و سرویکوواژینال برای زایمان زودرس چقدر است؟
- ۴) درجه توافق بین سطح فریتین سرم و سرویکوواژینال چقدر است؟

فصل دوم

بررسی متون

Ramsey و همکارانش در سال ۲۰۰۰ در آمریکا در یک مطالعه مورد شاهدهی ارتباط بین فریتین سرویکس با زایمان زود هنگام را بررسی نمودند. ۱۸۲ زن با زایمان زود هنگام و ۱۸۲ نفر با زایمان طبیعی (سن حاملگی مساوی یا بیشتر از ۳۷ هفته) به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. سطح فریتین در ترشحات سرویکس این زنان با روش radioimmunoassay اندازه گیری شد. نتایج نشان داد که سطح فریتین سرویکس در زنان با زایمان زودرس (زیر ۳۲ هفته) نسبت به زنان گروه کنترل بسیار بالا بوده از نظر آماری نیز معنادار بود (زیر ۳۲ هفته، میانگین $31/1 \pm 37/7$ mL/ng در مقابل $5/21 \pm 24 \pm 0.002$ P Value = ، و زیر ۳۵ هفته $43/2 \pm 62/7$ در مقابل $36/7 \pm 28/2$ ، $P = 0.004$) همچنین فریتین سرویکس به صورت قابل توجهی با سطح لاکتوفیرین، اینترلوکین ۶ و دفسین مرتبط بود. این مطالعه بیان می کند که افزایش فریتین سرویکس در هفته های ۲۲ تا ۲۴ حاملگی ارتباط قوی با زایمان پرترم خود به خودی دارد (۳۶).

Saha و همکاران در سال ۲۰۰۰ سطح فریتین سرم در زنان مبتلا به PTL را مورد بررسی قرار دادند. گروه مورد مطالعه از ۵۰ نفر از افراد با PTL متوالی و ۴۹ نفر با پره ترم با پارگی زودرس پرده^۱ (PROM) تشکیل شده بود. گروه کنترل از ۵۰ نفر با تولد ترم تشکیل شده بود. سطح فریتین سرم در هر دو گروه مورد سنجش قرار گرفت. متوسط سطح فریتین سرم در بیماران PTL و PROM به ترتیب $23/24 \pm 12/13$ ng / ml و $29/44 \pm 28/41$ ng / ml بدست آمد. فریتین سرم در افراد کنترل $8/7 \pm 3/7$ ng / ml بود. تفاوت میانگین فریتین در دو گروه معنی دار بود. این امر نشان دهنده افزایش قابل توجه سطح فریتین سرم در زنان باردار با PTL و PROM بود (۳۷).

Leitich در سال ۲۰۰۵ در یک بررسی مروری نشان دادند که بالا رفتن سطح اینترلوکین ها و فریتین به عنوان فاکتورهایی که می توانند احتمال زایمان پیش از موعد را نشان دهند (۶).

^۱ . preterm premature rupture of membranes

واشقانی فراهانی و همکاران در سال ۱۳۸۶ مطالعه‌ای را با هدف اندازه‌گیری فریتین دهانه رحم، به عنوان یک مارکر التهابی و عفونی، در هفته ۲۲ تا ۲۶ بارداری و بررسی رابطه مقدار آن با بروز زایمان زودرس خود به خودی انجام دادند. در این مطالعه مورد - شاهدی، ۳۰۰ خانم باردار با حاملگی تک قلو در هفته های ۲۲ تا ۲۶ بارداری، وارد مطالعه شدند. میزان فریتین در ترشحات دهانه رحم با روش Radio Immuno-Assay اندازه‌گیری شد، با پیگیری نمونه‌ها، ۲۸ بیمار که زایمان زودرس داشتند در گروه مورد و ۲۸ بیمار که زایمان ترم داشتند، در گروه شاهد قرار گرفتند. فریتین اندازه‌گیری شده بین ۲ گروه با هم مقایسه گردید. جهت تجزیه و تحلیل آماری از برنامه نرم افزاری SPSS، آزمون T برای متغیرهای کمی و آزمون مربع کای برای متغیرهای کیفی استفاده شد. میانگین فریتین در گروه مورد $54/5 \pm 5$ g/ml در برابر $36/39 \pm 1/59$ g/ml در گروه شاهد ($p < 0.001$) بود. همچنین هرچه مقدار فریتین موضعی بیش تر بود، زایمان زودرس در سن بارداری پایین تری رخ می‌داد. بر اساس نتایج این مطالعه، افزایش فریتین دهانه رحم در هفته ۲۲ تا ۲۶ بارداری به طور معنی داری با بروز زایمان زودرس خود به خودی، رابطه مثبت داشت (۳۸).

Borna و همکارانش در سال ۲۰۰۹ در مطالعه‌ای که در ایران انجام دادند میزان غلظت CRP، فریتین و LDH را در مایع آمنیوتیک سه ماهه دوم زنان باردار با زایمان پره ترم و ترم اندازه‌گیری نموده و ارزش این معیارها در پیش بینی زایمان زودرس را بررسی کردند. نمونه مایع آمنیوتیک هفته ۱۵ تا ۲۰، ۹۰ زن باردار از نظر سیتولوژی و بیوشیمیایی آزمایش شدند. Cut point برای فریتین 40 ml/ng برای LDH L/lu و 120 و برای CRP L/mg $0/1$ در نظر گرفته شده بود. نتایج نشان داد که تنها LDH در زنان با زایمان پره ترم زیر ۳۷ هفته بالاتر از گروه با زایمان ترم بود. این مطالعه چنین نتیجه‌گیری کرد که در سه ماهه دوم تنها LDH جهت پیش بینی زایمان پرترم معیار مناسب است (۳۹).

Goodarzi و همکاران در سال ۲۰۰۹ در ایران در یک مطالعه توصیفی تحلیلی رابطه بین فریتین سرم و انقباضات رحمی زودهنگام را بررسی کردند. ۲۶۷ زن باردار که به مراکز درمان اصفهان مراجعه می‌کردند وارد مطالعه شدند. داده‌ها از طریق فرم‌های پرسشنامه‌ای که با مصاحبه پر شده بودند، نتایج بررسی آزمایشگاهی سطح فریتین سرم جمع‌آوری شده و از طریق t-test با نرم افزار spss ارزیابی شدند. سطح فریتین بیماران در ۶ گروه طبقه‌بندی شد. نتایج نشان دهنده ارتباط قابل توجه بین فریتین سرم (بعد از هفته ۳۰-۲۸ حاملگی) و انقباضات رحمی زودهنگام بود. ($P=0/029$). این مطالعه چنین نتیجه‌گیری نمود که می‌توان از سطح فریتین سرم به عنوان معیاری جهت پیش‌بینی انقباضات زودرس رحمی استفاده کرد (۴۰).

Ayesha و همکارانش در سال ۲۰۰۹ در مطالعه‌ای مورد شاهدهی در دانشگاه Sheikh Mujib (BSMMU) در بنگلادش رابطه بین فریتین سرم با زایمان زودرس را بررسی نمودند. در این مطالعه از بین ۱۲۰ زنی که بین سالهای ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۷ به یک درمانگاه تخصصی زنان و زایمان مراجعه کرده بودند ۶۰ نفر با زایمان زودهنگام خود به خودی بین ۲۸-۳۶ هفته و ۶۰ نفر با زایمان بالای ۳۷ هفته وارد مطالعه شده، سطح فریتین سرم آنها اندازه‌گیری شد. متوسط فریتین در گروه موردی و کنترل به ترتیب $L/g\mu 26/84 \pm 37/01$ و $L/g\mu 67/20 \pm 21/37$ بود. تفاوت بین این دو گروه از نظر آماری معنادار ارزیابی شد (۸).

Singh و همکاران در سال ۲۰۱۱ مطالعه‌ای را با هدف بررسی نقش پارامترهای مختلف بیوشیمیایی به عنوان مارکر بالقوه برای ارزیابی خطر زایمان زودرس انجام دادند. ۴۰ زن باردار با زایمان زودرس و ۴۰ زن باردار با تولد ترم (به عنوان شاهد) در مطالعه وارد شدند. پارامترهایی که مورد بررسی قرار گرفتند عبارت بودند از ACTH (corticotrophin)، پرولاکتین، هورمون محرک تیروئید (TSH)، فریتین و آلکالین فسفاتاز (ALP). میزان فریتین، ALP، ACTH و نسبت فریتین به آهن در افراد با تولد زودرس به طور معنی داری

بالتر از افراد شاهد بود. مقایسه حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی برای cut offs های مختلف برای ACTH، فریتین، ALP و نسبت فریتین / آهن انجام شد. فریتین به عنوان بهترین مارکر با سطح زیر منحنی از ۰/۹۶ در مقایسه با ۰/۸۸ برای ACTH، ۰/۸۲۵ برای ALP و ۰/۷۳۵ برای نسبت فریتین / آهن بدست آمد. این مطالعه نشان داد که بیومارکر فریتین به عنوان مارکر پیش بینی زایمان زودرس برتر از سایر پارامترهای مورد بررسی بود (۱۱).

Broumand و همکاران در سال ۲۰۱۴ مطالعه‌ای را با هدف تعیین ارزش تشخیصی سطوح فریتین سرمی و سرویکوواژینال در پیش بینی زایمان زودرس در حاملگی تک قلو انجام دادند. در این مطالعه ۳۰۰ زن باردار تک قلو شرکت داشتند. نمونه خون از تمام بیماران در هفته ۲۲-۲۴ حاملگی برای ارزیابی آزمایشگاهی فریتین سرم اخذ گردید و همچنین همزمان نمونه سرویکوواژینال برای تعیین سطوح فریتین سرویکوواژینال گرفته شد. فریتین بین تولد ترم و تولد زودرس در هفته ۳۲، ۳۴ و ۳۷ حاملگی با هم مقایسه گردید. منحنی مشخصه عملکرد سیستم (ROC) برای ارزیابی ارزش تست تشخیصی رسم شد. متوسط میزان فریتین سرم $55/38 \pm 23/8$ ng/mL در تولد ترم و $91/27 \pm 2/25$ ng/mL در تولد پره ترم بدست آمد که آنها از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.001$). سطح فریتین سرویکوواژینال در گروه با تولد ترم $11/29 \pm 16/2$ ng/mL و در گروه با تولد پره ترم در هفته ۳۷ بارداری $21/95 \pm 10/1$ ng/mL بدست آمد ($P < 0.001$). سطح فریتین سرویکوواژینال دارای ارزش تشخیصی متوسط تا خوب با سطح زیر منحنی بیش از ۰/۸ بود. سطح فریتین سرم دارای ارزش تشخیصی متوسط تا خوب با سطح زیر منحنی بیش از ۰/۸ برای تمام ارزیابی‌ها بود. در هر دو آزمون، ارزش تشخیصی برای پیش بینی زایمان زودرس در سن حاملگی زودتر بالاتر بود. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که سطوح بالای فریتین سرم و سرویکوواژینال در حاملگی تک قلو، امکان پیش بینی خطر زایمان زودرس توسط پزشک را فراهم می‌سازد (۴۱).

Nandini و همکاران ۲۰۱۵ مطالعه‌ای را با هدف بررسی سطح فریتین سرم در زنان با PTL انجام دادند. در این تحقیق ۵۰ زن باردار با PTL و ۵۰ زن باردار ترم (به عنوان شاهد) که هر دو گروه همسان

سازی شده بودند، وارد مطالعه شدند. میزان فریتین سرمی هر دو گروه به روش immunoturbidimetric اندازه گیری شد. میزان فریتین سرمی در گروه PTL ۸۱/۳ $\mu\text{g/L}$ و در گروه کنترل ۲۸/۶ $\mu\text{g/L}$ بود. اختلاف میزان فریتین سرمی بین دو گروه معنی دار بود ($P=0.0067$). این آزمایش نشان داد که سطح سرمی فریتین سرمی به عنوان مارکر بیوشیمیایی در تعیین PTL می تواند مورد استفاده قرار گیرد (۴۲).

فصل سوم

روش تحقیق

۳-۱) تکنیک و روش اجرای تحقیق

۳-۲) نوع مطالعه

این مطالعه از نوع اپیدمیولوژیک تحلیلی تجربی آزمایشگاهی بود.

۳-۳) جامعه مورد بررسی

جامعه مورد بررسی در این تحقیق شامل کلیه زنان باردار با حاملگی تک قلو و سن بارداری ۲۲ تا ۲۴ هفته که به درمانگاه تخصصی زنان و زایمان بیمارستان کوثر مراجعه می نمودند، بود.

۳-۴) تعداد نمونه، روش نمونه گیری

زنان باردار با حاملگی تک قلو و سن بارداری ۲۲ تا ۲۴ هفته که به درمانگاه تخصصی زنان و زایمان بیمارستان کوثر مراجعه می نمودند، وارد مطالعه شدند. از بین این زنان تعداد ۳۰۰ نفر بر اساس فرمول برآورد نمونه کوکران و به روش زیر محاسبه گردید.

هرگاه دقت آزمایش ۹۵ درصد یا $\alpha=0.05$ ($Z=1.96$) و میزان شیوع بیماری را به طور متوسط ۱۰ درصد (0.1) و میزان دقت نمونه گیری ۹۶/۶ درصد ($d=0.034$) باشد تعداد نمونه تقریباً ۳۰۰ عدد برآورد گردید.

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2}$$

$$n=1.95^2 \times 0.1 \times (1-0.1) / 0.034^2 \approx 300$$

۳-۵) روش اجرای تحقیق

پس از ارائه توضیحات لازم رضایت نامه کتبی مبنی بر تمایل به شرکت در مطالعه زنان باردار با حاملگی تک قلو و سن بارداری ۲۲ تا ۲۴ هفته که به درمانگاه تخصصی زنان و زایمان بیمارستان کوثر مراجعه می نمودند، وارد مطالعه شدند.

معیارهای خروج در شروع مطالعه شامل:

کم خونی شدید مادر (هموگلوبین زیر ۱۰/۵).

مصرف سیگار.

تالاسمی شناخته شده.

ناهنجاری های جنینی شناخته شده.

تاریخچه مشخصی از نارسایی سرویکس.

پارگی زودرس کیسه آب در حین ورود به مطالعه.

اتساع دهانه رحم در حین ورود به مطالعه.

وجود خون هنگام نمونه برداری.

جفت سر راهی.

چندقلویی.

بیماری مزمن سیستمیک شناخته شده (نارسایی مزمن کلیه، دیابت، ترومبوفیلی های شناخته شده).

بیماری عفونی ظرف یکسال گذشته.

اکلامپسی یا پراکلامپسی.

معیار های خروج حین مطالعه:

ختم حاملگی پره ترم به هرعلتی غیراز شروع لیبر خودبه خودی نظیر: دکولمان، IUFD، ترومای منجر به

ختم بارداری.

مشخصات دموگرافیک بیماران (سن، وزن و قد دفعات بارداری، دفعات زایمان، سابقه سقط و زایمان خود به خودی زودرس قبلی) در پرسشنامه ی ثبت شدند. از تمام بیماران جهت اندازه گیری سطح فریتین سرم و اندازه گیری هموگلوبین و هماتوکریت، ۴ میلی لیتر خون گرفته شد. سپس قبل از هرگونه معاینه لگن، برای بیماران اسپکولوم گذاشته و با استفاده از پاک کننده برس دار (swab) و چرخاندن ۳۶۰ درجه آن به دور سوراخ خارجی سرویکس یا کشیدن روی سرم، نمونه گرفته شد، سپس swab در لوله آزمایش حاوی ۱ میلی لیتر نرمال سالین به مدت یک دقیقه تکان داده شده سواپ خارج شده سر لوله با پارافین Fix گردیده و به آزمایشگاه ارسال شد. هر دو نمونه در دمای ۲۰- درجه تا زمان انجام آزمایش نگه داری شده سپس هر دو نمونه به روش radio immunoassay با گاباپنتین اندازه گیری شدند و بیماران تحت کنترل پره ناتال روتین در درمانگاه کوثر قرار گرفتند. تاریخ زایمان بیماران با مراجعه به دفاتر زایمان موجود در زایشگاه بیمارستان یا شماره تماس و آدرس موجود در پرسشنامه پیگیری گردید. لازم به ذکر است که گروه تحقیق هیچ مداخله ای در روند کنترل پرناتال و درمانگاه مقتضی نداشت.

۳-۶) روش تجزیه و تحلیل داده ها، آزمون های آماری

داده های جمع آوری شده وارد نرم افزار آماری SPSS21 گردید. از تست تی برای مقایسه میانگین بین دو گروه استفاده گردید. محاسبه حساسیت، ویژگی، رسم منحنی ROC با سطح معنی داری $p < 0.05$ توضیح و تفسیر شد. برای بررسی همبستگی بین متغیرهای مورد بررسی از کورلاسیون پیرسون استفاده شد.

۷-۳) متغیرهای مورد بررسی

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
سن مادر	*			*			سن تقریبی بیمار براساس پرونده	سال
غلظت فریتین ترشحات سرویکوواژینال	*		*					Ng/dL
پارگی زودرس و پارگی پرده های آمینوتیک	*				*			دارد/ ندارد
دفعات بارداری	*			*				عدد
سابقه زایمان زودرس قبلی					*			دارد/ ندارد
سن بارداری حین ورود به مطالعه	*		*				با توجه به یافته های سونوگرافیک	هفته و روز
سن حاملگی موقع زایمان	*		*				با توجه به یافته های سونوگرافیک	هفته و روز
غلظت فریتین سرم	*		*					Ng/dL
BMI			*					Kg/m ²
سابقه ی عفونت واژینال					*			دارد/ ندارد

۳-۴) ملاحظات اخلاقی

در مطالعه حاضر مداخله ای صورت نمی گیرد و افراد در طی بررسی روتین آزمایش می شوند، علاوه بر آن هزینه ای برای بیمار در بر ندارد و آسیبی متوجه آنها نخواهد بود و افراد با رضایت شخصی وارد مطالعه شده و کلیه اطلاعات فردی آنها محرمانه نگه داری می شود.

۳-۵) محدودیت های آزمایش

فصل چہارم

نتائج

۴-۱) یافته های توصیفی

در تحقیق حاضر تعداد ۳۰۰ زن باردار مورد بررسی قرار گرفت که تعداد ۲۷ نفر (۹ درصد) دارای زایمان زودرس بودند که تعداد ۱۱ نفر (۳/۷ درصد) دارای زایمان زودرس در زیر هفته ۳۴ بارداری و ۱۶ نفر (۵/۳ درصد) دارای زایمان زودرس بین ۳۴ تا ۳۷ هفته بارداری بودند. بقیه افراد دارای زایمان ترم بودند. در زایمان پره ترم زیر هفته ۳۴، ۶۳/۶ درصد (۴ نفر) دارای ۲ بار حاملگی و ۳۶/۴ درصد (۷ نفر) دارای ۳ بار حاملگی بودند. در زایمان پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷، ۶۲/۵ درصد (۱۰ نفر) دارای ۱ بار حاملگی، ۲۵ درصد (۴ نفر) دارای ۲ بار حاملگی و ۱۲/۵ درصد (۲ نفر) دارای ۳ بار حاملگی بودند. در تولد ترم نیز بیشترین مربوط به تعداد حاملگی ۱، ۲ و ۳ بار بود.

جدول ۴-۱: توزیع فراوانی تعداد حاملگی در تولد ترم و پره ترم

تولد	تعداد حاملگی	فراوانی	درصد
پره ترم زیر هفته ۳۴	۲	۴	۶۳/۶
	۳	۷	۳۶/۴
	جمع	۱۱	۱۰۰
پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷	۱	۱۰	۶۲/۵
	۲	۴	۲۵
	۳	۲	۱۲/۵
	جمع	۱۶	۱۰۰
ترم	۱	۱۰۹	۳۹/۹
	۲	۹۱	۳۳/۳
	۳	۵۵	۲۰/۱
	۴	۱۶	۵/۹
	۵	۲	۰/۷
	جمع	۲۷۳	۱۰۰

در زایمان پره ترم زیر هفته ۳۴، ۹/۱ درصد (۱ نفر) دارای اولین زایمان، ۷۲/۷ درصد (۸ نفر) دارای ۱ زایمان و ۱۸/۲ درصد (۲ نفر) دارای ۲ بار زایمان بودند. در زایمان پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷، ۶۲/۵ درصد (۱۰ نفر) دارای اولین زایمان، ۲۵ درصد (۴ نفر) دارای ۱ زایمان و ۱۲/۵ درصد (۲ نفر) دارای ۲ بار زایمان بودند. در تولد ترم نیز ۴۴ درصد (۱۲۰ نفر) دارای اولین زایمان، ۳۷/۴ درصد (۱۰۲ نفر) دارای ۱ زایمان، ۱۴/۳ درصد (۳۹ نفر) دارای ۲ بار زایمان و ۴/۴ درصد (۱۲ نفر) دارای ۳ بار زایمان بودند.

جدول ۴-۲: توزیع فراوانی تعداد زایمان در تولد ترم و پره ترم

تولد	تعداد زایمان	فراوانی	درصد
پره ترم زیر هفته ۳۴	۰	۱	۹/۱
	۱	۸	۷۲/۷
	۲	۲	۱۸/۲
	جمع	۱۱	۱۰۰
پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷	۰	۱۰	۶۲/۵
	۱	۴	۲۵
	۲	۲	۱۲/۵
	جمع	۱۶	۱۰۰
ترم	۰	۱۲۰	۴۴
	۱	۱۰۲	۳۷/۴
	۲	۳۹	۱۴/۳
	۳	۱۲	۴/۴
	جمع	جمع	۱۰۰

۳ نفر (۲۷/۳ درصد) در تولد پره ترم زیر هفته ۳۴، ۸ نفر (۵۰ درصد) در تولد پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷ و ۴۹ نفر (۱۷/۹ درصد) دارای پارگی پرده بودند.

جدول ۳-۴: توزیع فراوانی تعداد پارگی پرده در تولد ترم و پره ترم

تولد	پارگی پرده	فراوانی	درصد
پره ترم زیر هفته ۳۴	دارد	۳	۲۷/۳
	ندارد	۸	۷۲/۷
	جمع	۱۱	۱۰۰
پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷	دارد	۸	۵۰
	ندارد	۸	۵۰
	جمع	۱۸	۱۰۰
ترم	دارد	۴۹	۱۷/۹
	ندارد	۲۲۴	۸۲/۱
	جمع	۲۷۳	۱۰۰

۴ نفر (۳۶/۴ درصد) در تولد پره ترم زیر هفته ۳۴ و ۱ نفر (۶/۳ درصد) در تولد پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷

دارای سابقه تولد زودرس بودند. در تولد ترم هیچ کدام از افراد سابقه تولد زودرس نداشتند.

جدول ۴-۴: توزیع فراوانی سابقه تولد زودرس در تولد ترم و پره ترم

تولد	سابقه تولد زودرس	فراوانی	درصد
پره ترم زیر هفته ۳۴	دارد	۴	۳۶/۴
	ندارد	۷	۶۳/۶
	جمع	۱۱	۱۰۰
پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷	دارد	۱	۶/۳
	ندارد	۱۵	۹۳/۷
	جمع	۱۶	۱۰۰
ترم	دارد	۰	۰
	ندارد	۲۷۳	۱۰۰
	جمع	۲۷۳	۱۰۰

در زایمان پره ترم زیر هفته ۳۴، ۹/۱ درصد دارای ۱ بار سابقه سقط جنین و ۱۸/۲ درصد دارای ۲ بار

سابقه سقط جنین بودند. در زایمان پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷، ۶/۳ درصد دارای ۲ بار سابقه سقط جنین

بودند. در تولد ترم، ۱۲/۱ درصد ۱ بار سابقه سقط جنین و ۰/۷ درصد نیز ۳ بار سابقه سقط جنین داشتند.

جدول ۴-۵: توزیع فراوانی سابقه سقط جنین در تولد ترم و پره ترم

تولد	دفعات سقط جنین	فراوانی	درصد
پره ترم زیر هفته ۳۴	۰	۸	۷۲/۷
	۱	۱	۹/۱
	۲	۲	۱۸/۲
	جمع	۱۱	۱۰۰
پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷	۰	۱۵	۹۳/۸
	۲	۱	۶/۳
	جمع	۱۶	۱۰۰
ترم	۰	۲۳۸	۸۷/۲
	۱	۳۳	۱۲/۱
	۳	۲	۰/۷
	جمع	۲۷۳	۱۰۰

در تولد پره ترم زیر هفته ۳۴، ۹/۱ درصد (۱ نفر) و در تولد ترم ۲۸/۹ درصد (۷۹ نفر) دارای سزارین بودند.

جدول ۴-۶: توزیع فراوانی نوع زایمان در تولد ترم و پره ترم

تولد	نوع زایمان	فراوانی	درصد
پره ترم زیر هفته ۳۴	طبیعی	۱۰	۹۰/۹
	سزارین	۱	۹/۱
	جمع	۱۱	۱۰۰
پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷	طبیعی	۱۶	۱۰۰
	سزارین	۰	۰
	جمع	۱۶	۱۰۰
ترم	طبیعی	۱۹۴	۷۱/۱
	سزارین	۷۹	۲۸/۹
	جمع	۲۷۳	۱۰۰

میانگین سن مادران در تولد پره ترم زیر هفته ۳۴، $23/8 \pm 1/9$ سال، در تولد پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷ $24/4 \pm 2/3$ سال و در تولد ترم $27/3 \pm 5/9$ سال بود.

میانگین BMI مادران در تولد پره ترم زیر هفته ۳۴، $32/7 \pm 2/6 \text{ kg/m}^2$ ، در تولد پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷ $45/6 \pm 71/35 \text{ kg/m}^2$ و در تولد ترم $29/3 \pm 3/6 \text{ kg/m}^2$ بود.

میانگین فریتین سرم در تولد پره ترم زیر هفته ۳۴ $79/8 \pm 5/4 \text{ ng/dl}$ ، در تولد پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷ $69/3 \pm 8/1 \text{ ng/dl}$ و در تولد ترم $33/4 \pm 10/4 \text{ ng/dl}$ بود.

میانگین فریتین سرویکوواژینال در تولد پره ترم زیر هفته ۳۴ $134/6 \pm 20/7 \text{ ng/dl}$ ، در تولد پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷ $109/1 \pm 24/1 \text{ ng/dl}$ و در تولد ترم $33/2 \pm 21/9 \text{ ng/dl}$ بود.

میانگین هموگلوبین در تولد پره ترم زیر هفته ۳۴ $12/6 \pm 0/35 \text{ ng/dl}$ ، در تولد پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷ $12/96 \pm 0/3 \text{ ng/dl}$ و در تولد ترم $12/6 \pm 0/9 \text{ ng/dl}$ بود.

جدول ۴-۷: انحراف معیار \pm میانگین متغیرهای کمی مورد بررسی در تولد ترم و پره ترم

متغیر	پره ترم زیر هفته ۳۴	پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷	ترم
سن مادر (سال)	$23/8 \pm 1/9$	$24/4 \pm 2/3$	$27/3 \pm 5/9$
BMI (kg/m^2)	$32/7 \pm 2/6$	$45/6 \pm 71/35$	$29/3 \pm 3/6$
فریتین سرم (ng/dl)	$79/8 \pm 5/4$	$69/3 \pm 8/1$	$33/4 \pm 10/4$
فریتین سـرویکوواژینال (ng/dl)	$134/6 \pm 20/7$	$109/1 \pm 24/1$	$33/2 \pm 21/9$
هموگلوبین (ng/dl)	$12/6 \pm 0/35$	$12/96 \pm 0/3$	$12/6 \pm 0/9$

۴-۲) یافته های تحلیلی

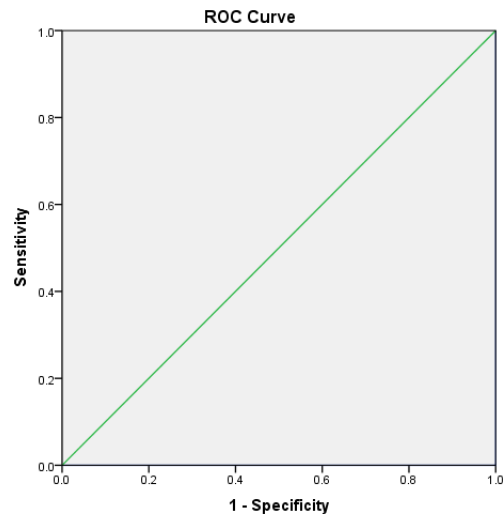
برای برآورد شاخص های حساسیت، ویژگی، تعیین cut off پیش بینی مناسب برای زایمان زودرس خودبه خودی در تست سطح فریتین سرم و سرویکوواژینال برای زایمان زودرس خود به خودی و تعیین درجه توافق بین سطح فریتین سرم ونمونه سرویکوواژینال در دو گروه زایمان ترم و پره ترم نیاز به تعداد مساوی دو گروه بود. لذا به تعداد افراد با تولد پره ترم (۲۷ نفر)، تعداد ۲۷ نفر از مادران با تولد ترم و تقریباً همسان (از نظر تعداد زایمان و تعداد بارداری) انتخاب گردید و محاسبات بر اساس داده های مربوط به این افراد انجام گرفت.

اختلاف میانگین سن مادر، فریتین سرم، فریتین سرویکوواژینال و هموگلوبین دو گروه ترم و پره ترم معنی دار بود ($P < 0.05$). ولی از نظر میانگین BMI اختلاف معنی داری در دو گروه مشاهده نگردید ($P > 0.05$). میزان فریتین سرم، فریتین سرویکوواژینال و هموگلوبین در گروه پره ترم بیش از گروه ترم بود و سن مادران در گروه ترم بالاتر از گروه پره ترم بود.

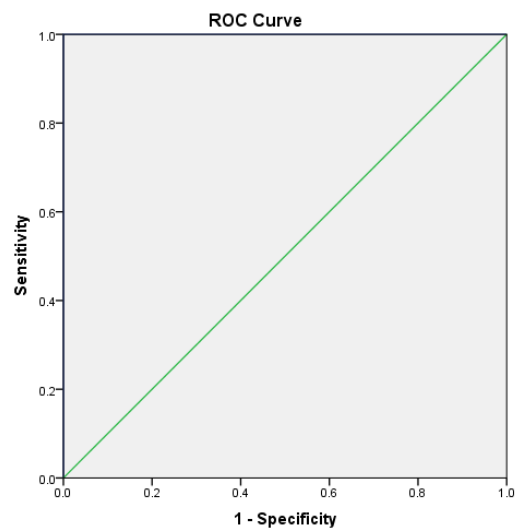
جدول ۴-۸: مقایسه میانگین متغیرهای مورد بررسی در دو گروه ترم و پره ترم

متغیر	گروه	میانگین	انحراف معیار	اختلاف میانگین	T	P. Value
سن مادر	پره ترم	۲۴/۱۵	۲/۱	۸/۵۵	۸/۰۲	۰/۰۰۱
	ترم	۳۲/۷	۵/۱			
BMI	پره ترم	۴۰/۳	۴/۶	۸	۰/۷۶	۰/۴۵۳
	ترم	۳۲/۳	۳/۳			
فریتین سرم	پره ترم	۷۳/۶	۸/۷	۳۷/۹	۱۳/۸	۰/۰۰۱
	ترم	۳۵/۷	۱۱/۳			
فریتین سرویکوواژینال	پره ترم	۱۱۹/۵	۲۵/۷	۷۵/۹	۱۱/۱	۰/۰۰۱
	ترم	۴۳/۶	۲۴/۴			
هموگلوبین	پره ترم	۱۲/۸	۰/۳۸	۰/۴	۲/۸۹	۰/۰۰۶
	ترم	۱۲/۴	۰/۶۶			

منحنی ROC برای آزمایش فریتین سرم (نمودار ۱-۴) و سرویکوواژینال (۲-۴) رسم گردید که هر دو منحنی نشان دادند سطح زیر منحنی یک است و این دو آزمایش برای تشخیص زایمان زودرس خودبه خودی بسیار مناسب است. حساسیت و ویژگی برای تست سرمی فریتین در سطح $58/52 \text{ ng/dl}$ صد در صد و برای تست فریتین سرویکوواژینال در سطح $78/86 \text{ ng/dl}$ صد در صد می باشد.



نمودار ۱-۴: ROC برای آزمایش فریتین سرم



نمودار ۲-۴: ROC برای آزمایش فریتین سرویکوواژینال

همبستگی بین فریتین سرمی و فریتین سرویکوواژینال در دو گروه در جدول های ۹-۴ و ۱۰-۴ آمده است. در هر دو گروه همبستگی فریتین سرمی و فریتین سرویکوواژینال مثبت و معنی دار بود ($P<0.05$). در گروه ترم، فریتین سرمی با هموگلوبین دارای همبستگی نیز مثبت و معنی دار و با سن مادر همبستگی منفی و معنی دار بود ($P<0.05$).

جدول ۹-۴: همبستگی بین متغیرهای مورد بررسی در گروه پره ترم

متغیر	سن مادر	BMI	فریتین سرم	فریتین سرویکوواژینال	هموگلوبین
سن مادر	۱	۰/۲۸۶	۰/۰۶۳	۰/۱۲۹	۰/۰۳۵
BMI		۱	۰/۲۶۹	۰/۰۹۷	۰/۱
فریتین سرم			۱	۰/۶۷۴**	-۰/۳۳۴
فریتین				۱	-۰/۱۲۵
سرویکوواژینال					۱
هموگلوبین					

** و *: معنی داری در سطح ۰/۰۱ و ۰/۰۵ خطا

جدول ۱۰-۴: همبستگی بین متغیرهای مورد بررسی در گروه ترم

متغیر	سن مادر	BMI	فریتین سرم	فریتین سرویکوواژینال	هموگلوبین
سن مادر	۱	۰/۳۶۲	-۰/۳۸۱*	۰/۲۶۳	-۰/۴۸۹**
BMI		۱	۰/۱	۰/۱۲۱	-۰/۱۰۴
فریتین سرم			۱	۰/۳۷۶*	۰/۶۲۸**
فریتین				۱	-۰/۲۳
سرویکوواژینال					۱
هموگلوبین					

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

۵-۱) بحث

نتیجه نهایی در این تحقیق این بود که ارزش پیشگویی اندازه گیری همزمان سطح فریتین سرم و نمونه سرویکوواژینال در هفته های ۲۲ تا ۲۴ بارداری در وقوع زایمان زودرس خود به خودی تعیین گردد. علاوه بر عوامل پیش بینی کننده اولیه زایمان زود هنگام عواملی را نیز به عنوان فاکتورهای ثانویه در این زمینه معرفی کرد. غربالگری بیماران از نظر علایم زود هنگام زایمان پرترم خود به خودی یکی از مسایل مهم در مراقبت های هنگام بارداری است. در طی دو دهه گذشته، وجود فیبرونکتین جنینی (FFN) در ترشحات سرویکو واژینال و کوتاهی سرویکس که با سونوگرافی ترانس واژینال تشخیص داده می شود جز مهمترین فاکتورهای پیش بینی کننده ثانویه برای زایمان زودرس بوده اند. پس از این پارامترها با توجه به نقش عفونت های داخل رحمی در پاتوژنز زایمان پرترم (Bacterial Vaginosis (BV و بالا رفتن سطح اینترلوکین ها و فریتین به عنوان فاکتورهایی که می توانند احتمال زایمان پیش از موعد را نشان دهند بیان شدند. با این حال مارکرهای التهابی هنوز به صورت روتین به این منظور استفاده نمی شوند. حساسیت استفاده از یک مارکر احتمالی در حد متوسط بوده و مطالعاتی که در زمینه استفاده از چند مارکر یا انجام سریال آزمایشات انجام گرفته نتایج محدودی داشته است (۶).

در تحقیق حاضر میانگین سن مادران در تولد پره ترم زیر هفته ۳۴، $23/8 \pm 1/9$ سال، در تولد پره ترم هفته ۳۴ تا $24/4 \pm 2/3$ سال و در تولد ترم $27/3 \pm 5/9$ سال بود. اختلاف میانگین سن مادران در دو گروه ترم و پره ترم معنی دار بود ($P < 0.05$). سن مادران در گروه ترم بالاتر از گروه پره ترم بود. Rezaei و همکاران (۴۳) در بررسی میزان C-reactive Protein در دو گروه زنان با زایمان پره ترم و ترم نشان دادند که میانگین سن مادران در گروه پره ترم $22/3$ سال و در گروه ترم 23 سال بود. با وجود اینکه سن مادران با تولد ترم بالاتر از سن مادران با تولد پره ترم بیشتر بود ولی اختلاف معنی دار نبود. همچنین Ayesha و همکاران (۸) در مطالعه ای مورد شاهدهی رابطه بین فریتین سرم با زایمان زودرس نشان دادند که

میانگین سن مادران گروه پره ترم ۲۶/۴ سال و میانگین سن مادران گروه ترم ۲۴/۳ سال بود که این اختلاف معنی دار نبود که با نتیجه مطالعه حاضر همسو نبود که مهمترین عامل در عدم همسویی نتایج، میزان تنوع سن مادران و بالا بودن انحراف معیار وزن دانست که در نمونه‌های مختلف متفاوت بوده و باعث ایجاد اختلاف معنی دار می‌گردد.

در تحقیق حاضر میانگین BMI مادران در تولد پره ترم زیر هفته ۳۴، $32.7 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$ در تولد پره ترم هفته ۳۴ تا 37 kg/m^2 $45.6 \pm 7.1/35$ و در تولد ترم $29.3 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ بود. اختلاف میانگین BMI در دو گروه معنی دار نبود ($P>0.05$). Rezaei و همکاران (۴۳) نشان دادند که میانگین BMI مادران در گروه پره ترم 25.3 kg/m^2 و در گروه ترم 24.7 kg/m^2 بود. BMI مادران با تولد پره ترم بالاتر از BMI مادران با تولد ترم بیشتر بود ولی اختلاف معنی دار نبود. که با نتیجه تحقیق حاضر همسو بود. از دیگر نتایج همسو با نتیجه تحقیق می‌توان به نتیجه تحقیق Tripathi و همکاران (۴۴) اشاره نمود. آنها نیز در بررسی مروری BMI مادران در دو گروه زایمان ترم و پره ترم نشان دادند اختلاف معنی داری بین این دو گروه نیست. بنابر این می‌توان گفت شاخص توده بدنی دخالتی در تولد ترم یا پره ترم ندارد.

در تحقیق حاضر میانگین فریتین سرم در تولد پره ترم زیر هفته ۳۴ $79.8 \pm 5.4 \text{ ng/dl}$ در تولد پره ترم هفته ۳۴ تا $69.3 \pm 8.1 \text{ ng/dl}$ و در تولد ترم $33.4 \pm 10.4 \text{ ng/dl}$ بود. اختلاف میانگین فریتین سرم در دو گروه ترم و پره ترم معنی دار بود ($P<0.05$) به طوری که فریتین سرم در گروه پره ترم بیش از گروه ترم بود. Saha و همکاران (۳۷) در بررسی سطح فریتین سرم در زنان مبتلا به PTL نشان دادند که متوسط سطح فریتین سرم در بیماران $23.24 \pm 12.13 \text{ ng/ml}$ و فریتین سرم در افراد کنترل $8.7 \pm 3.7 \text{ ng/ml}$ بود. تفاوت میانگین فریتین در دو گروه معنی دار بود. این امر نشان دهنده افزایش قابل توجه سطح فریتین سرم در زنان باردار با PTL بود که همسو با نتیجه تحقیق حاضر بود. Goodarzi و همکاران (۴۰) نیز در بررسی رابطه بین فریتین سرم و انقباضات رحمی زود هنگام نشان دادند که ارتباط قابل توجهی بین

مقدار آن با بروز زایمان زودرس خود به خودی گزارش نمودند که میانگین فریتین در گروه مورد نسبت به گروه شاهد بالاتر و معنی دار بود. نتیجه تحقیق Broumand و همکاران (۴۱) نیز هم سو با نتیجه تحقیق حاضر بود. آنها نیز گزارش نمودند که سطح فریتین سرویکوواژینال در گروه با تولد ترم ng/mL $11/29 \pm 16/2$ و در گروه با تولد پره ترم در هفته ۳۷ بارداری ng/mL $21/95 \pm 10/1$ بدست آمد ($P < 0.001$). ولی تحقیق Borna و همکاران (۳۹) در تعیین میزان غلظت CRP، فریتین و LDH را در مایع آمنیوتیک سه ماهه دوم زنان باردار با زایمان پره ترم و ترم نشان دادند که تنها LDH در زنان با زایمان پره ترم زیر ۳۷ هفته بالاتر از گروه با زایمان ترم بود. این مطالعه چنین نتیجه گیری کرد که در سه ماهه دوم تنها LDH جهت پیش بینی زایمان پرترم معیار مناسب است. اختلاف در نتایج مطالعات مختلف می تواند به علت اختلاف در تعداد نمونه مورد بررسی، زمان اندازه گیری فریتین، نحوه اندازه گیری و نوع جامعه آماری مورد بررسی باشد.

در تحقیق حاضر میانگین هموگلوبین در تولد پره ترم زیر هفته ۳۴ ng/dl $12/6 \pm 0/35$ ، در تولد پره ترم هفته ۳۴ تا ۳۷ ng/dl $12/96 \pm 0/3$ و در تولد ترم ng/dl $12/6 \pm 0/9$ بود. اختلاف میانگین هموگلوبین در دو گروه ترم و پره ترم معنی دار بود ($P < 0.05$) به طوریکه میزان هموگلوبین در گروه پره ترم بیش از گروه ترم بود. نصیری امیری و همکاران (۴۵) در بررسی رابطه هماتوکریت مادر و نتیجه نهایی بارداری نشان دادند که هماتوکریت پایین و بالای مادر میتواند در بروز نتایج بد بارداری و بروز زایمان زودرس نقش داشته باشد.

منحنی ROC برای آزمایش فریتین سرم و سرویکوواژینال نشان دادند سطح زیر منحنی برابر یک بوده و این دو آزمایش برای تشخیص زایمان زودرس خودبه خودی بسیار مناسب بود. حساسیت و ویژگی برای تست سرمی فریتین در سطح ng/dl $58/52$ صد در صد و برای تست فریتین سرویکوواژینال در سطح ng/dl $78/86$ صد در صد بود. Singh و همکاران (۱۱) در بررسی نقش پارامترهای مختلف بیوشیمیایی به عنوان مارکر بالقوه برای ارزیابی خطر زایمان زودرس نشان دادند که فریتین به عنوان

بهترین مارکر با سطح زیر منحنی از ۰/۹۶ در مقایسه با ۰/۸۸ برای ACTH، ۰/۸۲۵ برای ALP و ۰/۷۳۵ برای نسبت فریتین / آهن بود. این مطالعه نشان داد که بیومارکر فریتین به عنوان مارکر پیش بینی زایمان زودرس برتر از سایر پارامترهای مورد بررسی بود.

Broumand و همکاران (۴۱) نیز گزارش نمودند که سطح فریتین سرویکوواژینال دارای ارزش تشخیصی متوسط تا خوب با سطح زیر منحنی بیش از ۰/۸ و سطح فریتین سرم دارای ارزش تشخیصی متوسط تا خوب با سطح زیر منحنی بیش از ۰/۸ برای تمام ارزیابی‌ها بود. در هر دو آزمون، ارزش تشخیصی برای پیش بینی زایمان زودرس در سن حاملگی زودتر بالاتر بود. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که سطوح بالای فریتین سرم و سرویکوواژینال در حاملگی تک قلو، امکان پیش بینی خطر زایمان زودرس توسط پزشک را فراهم می‌سازد. Borna و همکاران (۳۹) نیز Cut point برای فریتین را ۴۰ نانوگرم بر میلی لیتر گزارش نمودند.

در تحقیق حاضر همبستگی بین فریتین سرمی و فریتین سرویکوواژینال مثبت و معنی دار بود ($P < 0.05$). به عبارت دیگر افزایش فریتین سرم باعث افزایش فریتین سرویکوواژینال خواهد شد و کاهش فریتین سرم باعث کاهش فریتین سرویکوواژینال خواهد شد. واشقانی فراهانی و همکاران (۳۸) نیز گزارش نمودند که افزایش فریتین دهانه رحم در هفته ۲۲ تا ۲۶ بارداری به طور معنی داری با بروز زایمان زودرس خود به خودی، رابطه مثبت داشت. Goodarzi و همکاران (۴۰) نیز نشان دادند که ارتباط قابل توجه بین فریتین سرم (بعد از هفته ۲۸-۳۰ حاملگی) و انقباضات رحمی زود هنگام وجود داشت ($P = ۰/۰۲۹$).

۵-۲) نتیجه گیری کلی

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که سطح فریتین سرمی و سرویکوواژینال در مادران با زایمان زودرس خودبه خودی به طور قابل توجهی بالاتر از سطح فریتین سرمی و سرویکوواژینال در مادران با

زایمان طبیعی بود. با در نظر گرفتن Cut point سرمی فریتین در سطح ۵۸/۵۲ ng/dl فریتین سرویکوواژینال در سطح ۷۸/۸۶ ng/dl می‌توان با استفاده از این بیومارکر، زایمان زودرس خودبه خودی را در مادران باردار پیش بینی نمود.

۵-۳) پیشنهادها

پیشنهاد می‌شود ارزش پیش بینی بیومارکر فریتین سرمی و سرویکوواژینال با سایر مارکهای بیوشیمیایی مانند ACTH، ALP، CRP، و LDH در پیش بینی زایمان زودرس خودبه خودی مورد مقایسه و ارزیابی قرار گیرد.

منابع

-
- ¹ . Krupa FG, Faltin D, Ceattij G, Surita FGC, Souza JP. Predictors of preterm birth. *Int J.Gyn.Obs.*2006;94:5-11
 - ² . Lochwood CJ. Overview of preterm labor and delivery, up-to-date 2011.
 - ³ . Svigos J, Robinson J. Threatened and actual preterm labor including made of delivery high risk pregnangement options. James D.K. steer p. 2th.uk:WB sanders; 1999: 999-1012
 - ⁴ . Dammann O , Leviton A, Gappa M. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association to age, prematurely subgroup, infection, inflammation and long-term outcome , *BJOG*, 2005; 112 (1): 4-9.
 - ⁵ . Ustum C, Kocak I, Baris S, Uzel A, Saltic F. Subclinical choriomniotitis as an etiologic factor in preterm delivery. *Int. Gyn. Obstet.* 2001;72:109-115.
 - ⁶ . Leitich H. Secondary predictors of preterm labor, *BJOG*. 2005; 122: 48-50
 - ⁷ . Saha CK, Jain V, Gupta I, Varma N. Serum ferritin level as a marker of preterm labor. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2000, 71: 107-111.
 - ⁸ . Ayesha S, Begum N, Shayela S, Nurjahan B, Nahar N, Sultanara B. Serum ferritin level in preterm labor, *Bangladesh J Obster Gynaecol*, 2009; 24(1): 14-17.
 - ⁹ . Goepel E, Ulmer HU, Neth RD. Premature labor contractions and the value of serum ferritin during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*, 1988; 26(4): 265-73.
 - ¹⁰ . World Health Organization. Media Centre. Preterm Birth. Factsheet updated November 2015. Viewed 19 December 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>.
 - ¹¹ . Singh B, Goswami B, Gupta N, Bajaj AD, Mallika V. Potential biochemical markers for preterm labor: A pilot study North India. *Indian J Clin Biochem* 2010; 26:41-5.
 - ¹² . Kim A, Lee ES, Shin JC, Kim HY. Identification of Biomarkers for preterm delivery in mid-trimester amniotic fluid. *Placenta* 2013; 34: 837-8.
 - ¹³ . Auray-Blais C, Raiche E, Gagnon R, Berthiaume M, Pasquier JC. Metabolomics and preterm birth: What biomarkers in cervicovaginal secretions are predictive of high-risk pregnant women? *Int J Mass Spectrom* 2011; 307: 33-8.
 - ¹⁴ . Tsiartas P, Holst RM, Wennerholm UB, Hagberg H, Hougaard DM, Skogstrand K, *et al.* Prediction of spontaneous preterm delivery in women with threatened preterm labour: A prospective cohort study of multiple proteins in maternal serum. *BJOG* 2012; 119: 866-73.
 - ¹⁵ . Ozgu-Erdinc AS, Cavkaytar S, Aktulay A, Buyukkagnici U, Erkaya S, Danisman N. Mid-trimester maternal serum and amniotic fluid biomarkers for the

prediction of preterm delivery and intrauterine growth retardation. J Obstet Gynaecol Res 2013; 40: 1540-6.

¹⁶ . Törnblom SA, Klimaviciute A, Byström B, Chromek M, Brauner A, Ordeberg G. Non-infected preterm parturition is related to increased concentrations of IL-6, IL-8 and MCP-1 in human cervix. Reprod Biol Endocrinol 2005; 3: 39.

¹⁷ . Lohsoonthorn V, Qiu C, Williams MA. Maternal serum C-reactive protein concentrations in early pregnancy and subsequent risk of preterm delivery. Clin Biochem 2007; 40: 330-5.

¹⁸ . Hastie CE, Smith GC, Mackay DF, Pell JP. Association between preterm delivery and subsequent C-reactive protein: A retrospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2011;205:556.e1-4

¹⁹ . Dhok AJ, Daf S, Mohod K, Kumar S. Role of early second trimester high sensitivity C-reactive protein for prediction of adverse pregnancy outcome. JK Sci 2011; 13: 141-4.

²⁰ . Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Porath MM, Scheepers HC, Bloemenkamp KW, *et al.* Cost-effectiveness of fibronectin testing in a triage in women with threatened preterm labor: Alleviation of pregnancy outcome by suspending tocolysis in early labor (APOSTEL-I trial). BMC Pregnancy Childbirth 2009; 9: 38.

²¹ . Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: Systematic review. BMJ 2002; 325: 301.

²² . Zygmunt M, Lang U, Katz N, Künzel W. Maternal plasma fibronectin: A predictor of preterm delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 72: 121-6.

²³ . Vrachnis N, Karavolos S, Iliodromiti Z, Sifakis S, Siristatidis C, Mastorakos G, *et al.* Review: Impact of mediators present in amniotic fluid on preterm labour. *In Vivo* 2012; 26: 799-812.

²⁴ . Verna RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): Chemical-biological functions and (Q) SARs. Bioorg Med Chem 2007; 15: 2223-68.

²⁵ . Becher N, Hein M, Danielsen CC, Uldbjerg N. Matrix metalloproteinases in the cervical mucus plug in relation to gestational age, plug compartment, and preterm labor. Reprod Biol Endocrinol 2010; 8: 113.

²⁶ . Resch ZT, Chen BK, Bale LK, Oxvig C, Overgaard MT, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein a gene expression as a target of inflammatory cytokines. Endocrinology 2004; 145: 1124-9.

²⁷ . Atis A, Tandogan T, Aydin Y, Sen C, Turgay F, Eren N, *et al.* Late pregnancy associated plasma protein A levels decrease in preterm labor. J Matern Fetal Neonatal Med 2011; 24: 923-7.

- ²⁸ . Stout MJ, Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. First trimester serum analytes, maternal characteristics and ultrasound markers to predict pregnancies at risk for preterm birth. *Placenta* 2013;34:14-9
- ²⁹ . Grisar-Granovsky S, Halevy T, Planer D, Elstein D, Eidelman A, Samueloff A. PAPP-A levels as an early marker of idiopathic preterm birth: A pilot study. *J Perinatol* 2007; 27: 681-6.
- ³⁰ . Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:75-83
- ³¹ . Atis A, Tandogan T, Aydin Y, Sen C, Turgay F, Eren N, *et al.* Late pregnancy associated plasma protein A levels decrease in preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 923-7.
- ³² . MacLennan AH. The role of the hormone relaxin in human reproduction and pelvic girdle relaxation. *Scand J Rheumatol Suppl* 1991; 88: 7-15.
- ³³ . Vogel I, Thorsen P, Hundborg HH, Uldbjerg N. Prediction of preterm delivery using changes in serum relaxin in low risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 113-8.
- ³⁴ . Vogel I, Salvig JD, Secher NJ, Uldbjerg N. Association between raised serum relaxin levels during the eighteenth gestational week and very preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 390-3.
- ³⁵ . Shah J, Baxi B. Identification of biomarkers for prediction of preterm delivery. *J Med Soc* 2016; 30: 3-14.
- ³⁶ . Ramsey PS, Tamura T, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ. The Preterm Prediction Study: Elevated cervical ferritin levels at 22 to 24 weeks of gestation are associated with spontaneous preterm delivery in asymptomatic women, *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 186(3): 1-7.
- ³⁷ . Saha CK, Jain V, Gupta I, Varma N. Serum ferritin level as a marker of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000; 71 (2): 107-11.
- ^{۳۸} . واشقانی فراهانی ف، عطارد ز، اصغری ف، نقش وار ف. بررسی رابطه بین سطح فریتین ترشحات سرویکوواژینال در خانم های باردار ۲۲ تا ۲۶ هفته با بروز زایمان پره ترم خود به خودی. مجله دانشگاه علوم پزشکی مازنداران، ۱۳۸۶، ۱۷(۵۷): ۶۵-۷۱
- ^{۳۹} . Borna S, Mirzaie F, Abdollahi A. Mid-trimester amniotic fluid C-reactive protein, ferritin and lactate dehydrogenase concentration and subsequent risk of spontaneous preterm labor. *ANZJOG*, 2009; 49: 400-403.
- ^{۴۰} . Goodarzi M, Bashardoost N. The study of the relationship of serum ferritin and uterine contractions in pregnant women referred to medical center of Isfahan. *IJNMR*. 2009; 14(4): 1-5.

41

. Broumand F, Saeidkar S, Behrouzlak T, Khalkhali H, Sadeghi-Bazargani H. The diagnostic value of cervicovaginal and serum ferritin levels in midgestation time to predict spontaneous preterm delivery. Niger Med J. 2014 Jul-Aug; 55(4): 321–326.

42

. Nandini MD, Shetty HV, Rupakala BV, Usha SMR, Priyadarshini KS, Manjula HS, Victoria K. Study of serum ferritin levels in preterm labor. International Journal of Recent Trends in Science and Technology March 2015; 14(2): 477-480.

43

. Rezaei M, Shahgheibi S, Shahoei R, Zadvakili F, Farhadifar F, Noori N, Saiedalshoiadaei F. Cervicovaginal Biomarkers and C-reactive Protein Levels in Preterm and Term Labor. Life Science Journal 2013; 10(6): 368-371.

44

. Tripathi R, Tyagi S, Singh N, Manikya YM, Singh C, Bhalla P, Ramj S. Can Preterm Labour Be Predicted in Low Risk Pregnancies? Role of Clinical, Sonographic, and Biochemical Markers. Hindawi Publishing Corporation, Journal of Pregnancy, 2014, Article ID 623269,7 pages

۴۵ . نصیری امیری ف، حاجی احمدی م. رابطه بین هماتوکریت مادر و نتایج بارداری. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان، ۱۳۸۶، ۹ (۲): ۲۹-۳۴.